

令和元年5月21日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00058

研究課題名(和文) 抗がん剤の最適投与スケジュールの探索と決定のための統計的なデザインと推測法の開発

研究課題名(英文) Research and Development of Design and Analysis for Finding the Optimal Dose and/or Schedule of Anticancer Agents

研究代表者

大門 貴志 (Daimon, Takashi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：40372156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤の最適な用量とともに投与スケジュールを探索及び決定を行うための既存の統計的デザインについて関連論文を調査した。結果として、モデル支援型デザインが注目を浴びつつあることがわかった。

抗がん剤の毒性又は効果に関する事前情報の活用のための接近法として、メタ解析型接近法とベキ乗事前分布型接近法に注目し、シミュレーションでそれらの性能を評価した。結果として、最良の接近法は各接近法の動作特性を評価して選択すべきと考えられた。

2値効果反応において、一方の群がもう一方の群よりも価値ある又は有望でないときに、各状況をBayes流事後確率の観点から高い確率で検出するのに必要な被験者数の設計法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、抗がん剤の用量探索研究におけるデータ獲得のためのデザインをはじめ、そのデータに対するモデルの構築、推測、評価等を統計科学に立脚した形式でより強固なものにすることができた。結果として、抗がん剤治療を成功に導くための最適な用量及び投与スケジュールの探索と決定がより精確なものになり、がん患者さんをより良い用量及び投与スケジュールで治療する機会を提供することに寄与できた。

研究成果の概要(英文)：Literatures on the existing designs and related topics for finding and determining the optimal dose and/or schedule were investigated. Consequently, it was found that model-assisted designs have gained much attention.

The meta-analytic approach and power prior approach for the use of historical information were compared through a simulation study. Consequently, the best approach might be chosen based on the operating characteristics of each approach.

The novel sample size determination methods, which utilize the posterior probabilities calculated from predefined efficacy and inefficacy criteria for binary endpoints, were proposed. The proposed methods could allow for the declaration of worthwhileness or unpromisingness of one treatment compared as another treatment, with a high probability when the true efficacy probability of the former group is higher or lower, respectively, than that of the latter group.

研究分野：生物統計学，医薬統計学

キーワード：がん臨床試験 用量探索 スケジュール探索

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の最新の調査において、我が国の2012年のがん死亡者数は360,963例であり、がんは1981年から死亡原因の第1位であった[公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'13」]。この状況は現時点においても変わらず、新しいがん治療法の確立は我が国の喫緊の課題である。

がんの主な治療法は外科療法、化学療法、放射線療法であるが、各療法単独の治療ではがんを根治することは不可能である。それ故、諸種の療法を組み合わせた集学的治療法が実施され、その集学的治療法には一つ又は複数の抗がん剤による化学療法が含まれることが多い。その抗がん剤の用量は、当然、患者にとって最適なものが投与される必要がある。したがって、がん治療法の臨床開発過程では、先ずこの最適用量を探索及び決定するための「用量探索研究」が実施される。

抗がん剤を対象とした場合、第I相試験は、その最大耐用量を同定することを目的とする。第II相試験は、第I相試験で同定された最大耐用量、ひいては推奨用量を用いて腫瘍を縮小する効果が得られるかを評価し、後続の相へのgo/no goを決定することを目的とする。第III相試験は、既存の標準治療と比較して、新しい治療法が全生存期間、場合によっては無増悪生存期間を延長するか否かを検証することを目的とする。とくに、第I相試験、それに第II相試験の目的を組み合わせた第I/II試験又は第I-II相試験は、「単剤の用量又は複数の薬剤の用量の組合せとして、患者に投与されるべき最適なものはどれか」の答えを得るために実施されるため、「用量探索研究」とも呼ばれる。

ただし、化学療法及びそれを含む集学的療法の成否は、単に抗がん剤の用量だけでなく、投与の回数、期間、タイミング等といったその投与スケジュールにも大きく影響される。それ故、がん臨床医らの最近の関心は、最適用量とともに最適投与スケジュールの決定に移行しつつある。ただし、現状では、その決定が、上述の「用量探索研究」から得られたデータを臨床的視点から事後的に解釈して行われることが多い。すなわち、がん臨床医の経験や匙加減に依拠している。この現状を打破し、統計科学に立脚した形式で最適用量及び投与スケジュールを探索及び決定することが必要である。

しかしながら、国内においては、このような現状を打破する人材である生物統計家の絶対数がそもそも少なく、本研究課題に従事する者はさらに少ないため、動向としては活発とはいえない。一方で、国外では、生物統計家の絶対数も相応に多く、本研究課題に関連する研究開発は急速に進展している。

### 2. 研究の目的

本研究では、上記の現状を打破するため、統計科学に立脚した形式で最適用量とともに最適投与スケジュールの探索及び決定も可能にする、統計的なデザイン及び推測法を開発する。

### 3. 研究の方法

抗がん剤治療の場合、投与スケジュールに注目すると、投与を行う日と投与しない日を組み合わせた数週間程度の周期を設定して投与を行う。この周期を「1コース」などの単位で数え、一連の治療として数回繰り返して行われるのが一般的である。副作用が強く出た場合には、用量を調整、投与を休止及び中止することもある。これまでの用量探索研究では、最初の1コースで得られた用量と毒性反応に関するデータに基づいて最適用量が探索及び決定されてきた。患者さんの貴重なデータを完全に活用するには、投与スケジュール全体と毒性反応に関するデータも考慮できる形式で発展させる必要がある。

ただし、抗がん剤の最適用量とともに最適投与スケジュールを探索及び決定するためのデザイン及び推測法の開発にあたって、がん臨床家から以下の要請を受けることが多い：

- (1) 腫瘍の縮小やバイオマーカーの変化等の効果に関する反応の考慮
- (2) 毒性や効果の反応に関する事前情報の考慮
- (3) 毒性のグレード(順序カテゴリカル応答)や発現するまでの時間への対応
- (4) 投与スケジュールと毒性の間の未知の関係構造に対するより適切な統計モデルの構築
- (5) 患者背景情報(例えば、がんのステージ、前治療歴)や併用治療の影響の考慮

したがって、本研究では、上記の要請にも対応可能な最適用量及び最適投与スケジュールの探索及び決定のためのデザイン及び推測法を開発することとした。具体的な方法は、以下のとおりである：

- (1) 最適用量とともに投与スケジュールを探索及び決定するための既存の統計的なデザイン及び推測法について現在までの関連論文を調査する。これらについてプログラミングを行い、シミュレーション及び文献例で再評価し、問題点を抽出する。
- (2) (1)で抽出した問題点の解決策を検討するとともに、上述のがん臨床医の要請にも留意しながら開発を行う。例えば、要請(1)については、以下のとおりである：

抗がん剤の用量又は投与スケジュールに応じて、その効果は異なるはずである。このとき、一方の用量又はスケジュールがもう一方の用量又はスケジュールよりも効果があることを定量的に評価するための指標と被験者数設計の方法論が必要となる。とく

に、上述した第 I-II 相試験では、第 I 相部分で毒性に関して耐容可能な用量又はスケジュールを探索及び決定した後、第 II 相部分でそれらのうちのどの用量又はスケジュールが効果をもたらすかの探索及び決定を行ったもとの最適な用量又はスケジュールを決定することを踏まえると、上記の指標と被験者数設計の方法論は必須である。

本研究では、効果の有無として 2 値のデータが観測される場面を想定する。このデータが得られたもとの、一方の群（用量又はスケジュール）ともう一方の群（用量又はスケジュール）との効果反応割合の差が事前に規定した値を上回る Bayes 流事後確率を、前者が後者に比べて価値あるものとする指標とし、また、一方の群ともう一方の群との効果反応割合の差が事前に規定した値を下回る Bayes 流事後確率を、前者が後者に比べて有望でないものとする指標とし、各事後確率が事前に設定する閾値を上回ることを検出するのに必要な被験者数設計の方法論を開発する。このとき、これを効率よく進行させるために国内の統計家と共同開発を行う。

また、例えば、要請 (2) については、以下のとおりである。

海外で用量探索研究が先行し、その毒性や効果のデータ（いわゆる事前情報）が獲得されていることがある。このとき、我が国で同様の用量探索研究を行って、より最適な用量又はスケジュールを探索及び決定する際に、海外で先行している用量探索研究で獲得された毒性や効果のデータを活用することで、我が国の用量探索研究を効率的に実施し得る。

本研究では、毒性又は効果の有無として 2 値のデータが観測される場面を想定する。2 値で観測される毒性又は効果の事前情報を活用する方法論として、メタ解析型接近法とベキ乗事前分布型接近法が存在する。両者は、史実対照情報を活用する場面でよく用いられるが、どちらが良好な性能を有するかは未知である。そのため、このような場面で両者の性能をシミュレーションで比較する。このとき、これを効率よく進行させるために国内の統計家と協働する。

その他の要請については、上記の要請に対応後に検討することとした。

- (3) 上記の方法論を組み込んだデザイン及び推測法を開発する。開発したデザイン及び推測法は、シミュレーション及び文献例により、動作特性及び性能について既存のデザイン及び推測法と比較しながら評価し、実地での適用可能性を検討する。

#### 4. 研究成果

本研究の成果は以下のとおりである。

- (1) 最適な用量とともに投与スケジュールを探索及び決定を行うための既存の統計的なデザイン及び推測法について現在までの関連論文を調査した結果、最適な用量を探索及び決定するためのデザイン及び推測法として、従来のアルゴリズム基盤型のデザイン及び推測法、並びにモデル基盤型のデザイン及び推測法に加えて、修正型毒性発現確率区間デザインの改善版、Bayes 流最適区間デザイン、キーボードデザインといったいわゆるモデル支援型のデザイン及び推測法が開発が進行していることがわかった。これらモデル支援型のデザイン及び推測法は、アルゴリズム基盤型のデザイン及び推測法のように増量、減量又は用量変更なしの決定ルールを事前に一覧表で示すことができる意味で透明性があり実地でも活用しやすく、アルゴリズム基盤型のデザイン及び推測法よりも良好な性能を誇るモデル基盤型のデザイン及び推測法と同程度の性能を有することがわかった。それ故、モデル支援型のデザイン及び推測法は、最適な用量を探索及び決定するためのデザイン及び推測法として益々普及する可能性が示唆された。「5. 主な発表論文等」に示すように、これらの調査結果や開発動向を医学統計学に関するハンドブックにて記述した。この記述により国内にも上記の知見が周知されることが期待される。

また、調査結果から、モデル支援型のデザイン及び推測法の多くは、毒性反応のみを評価の対象とするためのデザインであるが、最近では、毒性スコア、効果反応及び併用治療を考慮した Bayes 流最適区間デザインも提案されていることも明らかになった。

さらには、本研究の実施中、第 4 の治療法として「がん免疫療法」に大きな期待が寄せられている現状があった。それ故、がん免疫療法薬剤の最適な用量及びスケジュールの探索及び決定のためのデザイン及び推測法の開発の動向も調査した結果、がん免疫療法薬剤は、他の薬剤と異なり、毒性反応及び効果反応だけでなく免疫反応に注目する必要がある（図を参照）、このことに留意したがん免疫療法薬剤の最適な用量の探索及び決定のための新しいデザイン及び推測法が複数すでに提案されていることが明らかになった。「5. 主な発表論文等」に示すように、これらの調査結果や開発動向を洋書にて整理し、公表した。これにより、国内だけでなく国外において、上述の知見が周知されると期待される。

- (2) 効果の有無として 2 値のデータが観測される場面を想定して、効果反応において一方の群（用量又はスケジュール）が、もう一方の群（用量又はスケジュール）と比較して、価値あるものであるとき又は有望でないものであるときに、各々を Bayes 流事後確率の観点から高い確率で検出するのに必要な被験者数設計の方法論を開発した。

この方法論では、例えば、効果反応において一方の群（用量又はスケジュール）が、も

う一方の群（用量又はスケジュール）と比較して、価値あるものであるとする確率及び有望でないものであるとする確率が 90%であるときに必要な症例数は、両方の群における効果割合において無情報である場合（ベータ分布のパラメータが(1,1)の場合）、40~60 例と算出される。第 I-II 相試験における第 II 相部分のデザインで本方法論が用いられれば、最適な用量又はスケジュールが価値あるものか又は有望でないものかを決定するのに必要な被験者数を設計できる。

この被験者数設計の方法論は、国際誌に投稿し、現在査読中である。

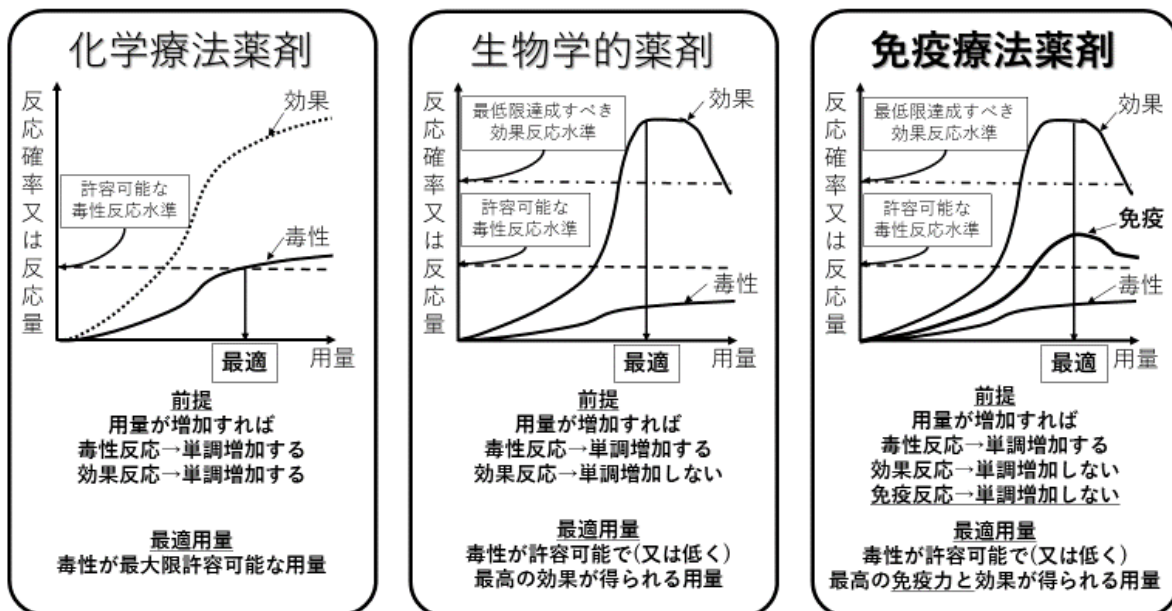


図. 用量と毒性・効果・免疫反応との関係の薬剤間の違い

- (3) 毒性又は効果の有無として 2 値のデータが観測される場面を想定し、その事前情報を活用する方法論として、メタ解析型接近法とベキ乗事前分布型接近法に注目し、仮想例及びシミュレーションを通じてそれらの性能を評価した。

仮想例を通じて両者の接近法を比較した結果、いずれの接近法においても関心のある治療効果の推定精度が改善されることが示唆された。また、シミュレーションを通じて、第 I 種過誤率及び検出力を評価した結果、ベキ乗事前分布型接近法の中でも、複数のベキ乗パラメータに対して無情報事前分布のみを規定すればよい多重同時ベキ乗事前分布型接近法における第 I 種過誤率及び検出力は、過去に得られたデータと新規に得られたデータとで乖離が大きくなければ、それほど影響を受けないことが示唆された。それにもかかわらず、ここでのシミュレーションの結果から、とくに小標本の史実データを利用する場合には、あくまで各接近法の有用性及び動作特性に基づいて最良の接近法を選択すべきであると考えられた。ここで得られた知見を活用することで、先行する海外での用量探索研究において獲得された毒性や効果のデータ（いわゆる事前情報）を現行の用量探索研究において有効に活用し得る。ここでの知見もまた、国際誌に投稿し、現在査読中である。

(2), (3) で開発した方法論を組み込んだデザイン及び推測法の開発は、現在継続中である。

## 5. 主な発表論文等

〔図書〕(計 3 件)

- (1) Daimon, T., Hirakawa, A., Matsui, S. (2019). Dose-Finding Designs for Early-Phase Cancer Clinical Trials: A Brief Guidebook to Theory and Practice. Springer. 1-133. (in press)
- (2) Hirakawa, A., Sato, H., Daimon, T., Matsui, S. (2018). Modern Dose-Finding Designs for Cancer Phase I Trials: Drug Combinations and Molecularly Targeted Agents. Springer, 1-89.
- (3) 大門 貴志 (2018). 16.2 第 I 相試験. 『新版医学統計学ハンドブック (松井茂之・丹後俊郎監修)』. 朝倉書店, 391-403.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。